



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 46 694 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 49/00
A 61 K 49/04
A 61 K 51/04
// (A61K
123:00)C07C 59/62,
59/46,275/00,C07D
307/937,C08B 37/16

②① Aktenzeichen: P 44 46 694.3
②② Anmeldetag: 9. 12. 94
④③ Offenlegungstag: 13. 6. 96

DE 44 46 694 A 1

⑦① Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Krause, Werner, Dr., 13505 Berlin, DE; Speck, Ulrich,
Prof. Dr., 13465 Berlin, DE; Press, Wolf-Rüdiger,
12103 Berlin, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 41 35 193 C1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Zusätzen zu Kontrastmitteln zur Verbesserung der Bildgebung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Prostacycline-
derivaten sowie die Verwendung von Harnstoff zur Verbesse-
rung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear-
oder MRI-Diagnostik.

DE 44 46 694 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 04. 96 602 024/489

9/27

Kontrastmittel sind unentbehrliche Hilfsmittel in der Röntgen-, Magnetresonanz-, Nuklear- oder Ultraschall-diagnostik zur allgemeinen Verbesserung der Bildgebung, zur spezifischeren Darstellung von einzelnen Organen oder Geweben oder zur Sichtbarmachung "dynamischer" Vorgänge oder pathologischer Zustände. Zusammenfassende Darstellungen sind in der Literatur beschrieben.

In der Röntgendiagnostik beruht die Bildgebung auf der unterschiedlichen Absorption der durchstrahlten Gewebe bzw. auf der Absorption der Röntgenstrahlung durch das Kontrastmittel. Alle parenteral verabreichten Röntgenkontrastmittel benutzen Jod als strahlenabsorbierendes Element und die zur Zeit verfügbaren Substanzen enthalten entweder drei oder sechs Jodatome pro Molekül um einen möglichst hohen Kontrast zu erzielen. Alle Kontrastmittel sind Derivate des Trijodbenzols entweder als monomere Verbindungen (drei Jodatome) oder — über eine Brücke verbunden — als dimere Derivate (sechs Jodatome). Zusätzliche Substituenten erhöhen die Hydrophilie und verbessern die Verträglichkeit.

Nach intravenöser oder intraarterieller Injektion der Röntgenkontrastmittel verteilen sich diese Verbindungen sehr rasch im Extrazellulärraum und werden dann durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden.

Die Suche nach Kontrastmitteln für die Röntgendiagnostik begann unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W.C. Röntgen im Jahre 1895. Die Ziele bzw. die erhofften Eigenschaften für diese Kontrastmittel haben sich seither nicht wesentlich verändert. Gesucht werden gut verträgliche Substanzen mit hohem strahlenabsorbierendem Potential. Mit der Einführung von drei bzw. sechs Jodatomen pro Molekül ist jedoch offenbar eine Grenze in der Strahlenabsorption erreicht worden, die zur Zeit trotz intensivster Bemühungen nicht überschritten werden kann.

Als Ausweg wurde daher von verschiedenen Forschungsgruppen versucht, die Bildgebung vor allem der Blutgefäße durch den Zusatz von pharmakologisch aktiven Substanzen zu den Tri- bzw. Hexajod-Verbindungen zu verbessern. Am intensivsten untersucht wurde dabei das Papaverin. Es konnte gezeigt werden, daß durch Zusatz von Papaverin zu Röntgenkontrastmitteln die Bildgebung von Gefäßen verbessert bzw. daß die Kombination von Röntgenkontrastmitteln mit Papaverin sogar zur Differentialdiagnose der myokardialen Minderdurchblutung eingesetzt werden kann (Cheirif et al. J. Am. Coll. Cardiol. 11: 735—743, [1988]; Hodgson und Williams, Am. Heart J. 114: 704—10 [1987]). Es hat sich jedoch sehr bald herausgestellt, daß es zu Ausfällungen in der Mischung des Kontrastmittels mit dem Papaverin kommen kann, die zu Thrombosen und sogar zu Todesfällen geführt haben (Irving und Burbridge, Radiology 173: 91—2 [1989]; Shah und Gerlock, Radiology 162: 619—20 [1987]; Pallan et al., Proc. West. Pharmacol. Soc. 34: 315—7 [1991]; Burbridge, Radiology 189: 287 [1993]; Delcour, Am. J. Roentgenol. 147: 1096 [1986]; McGill et al., Radiology 166: 577—8 [1988]; Pilla et al., Am. J. Roentgenol. 146: 1300—1 [1986]). Diese anfangs nur für ionische Kontrastmittel wie Amidotrizoat oder Ioxaglat berichteten Unverträglichkeiten wurden später jedoch auch für nichtionische Verbindungen wie Iopamidol gefunden (Pallan et al., Radiology 187: 257—9 [1993]), so daß der Zusatz von Papaverin stark einge-

schränkt wurde.

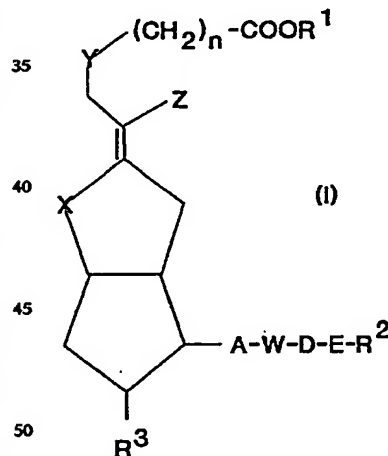
Bei der Suche nach Alternativen wurden andere Vasodilatoren wie Dipyridamol und Tolazolin auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Speziell am Herzen konnten hiermit Verbesserungen in der Bildgebung erzielt werden (Johnston et al. J. Nucl. Med. 28: 871—7 [1987]; Burgener und Gutierrez; Invest. Radiol. 20: 399—402 [1985]). Allerdings wurden auch hier wieder sehr bald Löslichkeitsprobleme berichtet (Zagoria et al., Invest. Radiol. 22: 513—4 [1987]).

Es ist daher sehr wünschenswert, andere gut verträgliche und nicht mit Mischbarkeitsproblemen behaftete Zusätze zu Kontrastmitteln zu finden, die die Bildgebung verbessern können.

Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise Prostaglandinderivate, speziell Prostacycline, bei Verabreichung kurz vor oder nach einer Gabe von Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Kontrastmitteln oder bei gleichzeitiger Verabreichung in der Lage sind, die Bildgebung in den Gefäßen aber auch in der Niere und den Harnwegen deutlich zu verbessern und daß Harnstoff diesen Anspruch ebenfalls erfüllt.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Prostaglandinderivates oder des entsprechenden Cyclodextrin-Clathrates sowie von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung von Kontrastmitteln in der Röntgen-, MRI-, Ultraschall- oder Nukleardiagnostik.

Bevorzugt betrifft die Erfindung die Verwendung von Harnstoff und/oder eines oder mehrerer Prostacyclin-derivate der allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff oder ein C₁—C₄-Alkylrest,

n = 0 bis 3,

X, Y unabhängig voneinander eine —CH₂—Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z Wasserstoff, Fluor oder CN,

A eine trans —CH=CH— oder eine —C≡C—Gruppe,

W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylgruppe, wobei die Hydroxygruppe α- oder β-ständig sein kann,

D eine geradkettige oder verzweigte C₁—C₅-Alkylengruppe,

E eine —C≡C—Gruppe,

R² eine C₁—C₂-Alkylgruppe,

R³ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeuten, und falls R¹ Wasserstoff bedeutet, de-

ren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie deren α -, β - oder γ -Cyclodextrin-Clathrate oder Ataprost, Beraprost, Ciprosten, CS 570, FCE 22509, Naxaprost, RS 93427, SC 39902 oder Taprosten zur Verbesserung der Bildgebung bei der Verwendung von Röntgen-Ultraschall-, Nuklear oder NMR-Kontrastmitteln.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Prostacyclin-Derivate Iloprost, Iloprost-Clathrat, Cicaprost, Cicaprost-Clathrat, Eptaloprost oder Eptaloprost-Clathrat.

Als Alkylgruppen in R^1 sind grad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–4 C-Atomen zu betrachten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl. Die Alkylgruppen R^1 können gegebenenfalls substituiert sein durch Halogenatome, Methoxy, Ethoxy, Phenyl oder (C_1-C_2) -Dialkylamine.

Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamin, Diethylamin, Methoxy oder Ethoxy. Bevorzugte Alkylgruppen R^1 sind Methyl, Ethyl, Dimethylaminopropyl.

Als Alkylgruppe R^2 seien Methyl und Ethyl genannt.

Die Hydroxygruppen in R^3 und W können als freie Hydroxygruppen vorliegen, wobei die Hydroxygruppe in W bevorzugt α -ständig ist, oder funktionell abgewandelt sein kann, beispielsweise durch Veretherung oder Veresterung. Freie Hydroxygruppen werden bevorzugt.

Als Ether- oder Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht spaltbare Etherreste wie beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, α -Ethoxyethyl, Trimethylsilyl, Dimethyltert.-butylsilyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl oder Tribenzylsilyl.

Als Acylreste seien beispielsweise genannt Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Benzoyl.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppen mit 1–5 C-Atomen in Betracht, beispielsweise Methylen, Ethylen, 1- oder 2-Propylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyltrimethylen, 1-Methyltetramethylen.

Zur Salzbindung mit den freien Säuren ($R^1 = H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris(hydroxymethyl)methylamin, Glucosamin, Lysin, Ornithin, Arginin usw.

Die Clathrate mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift WO 87105 294 erhalten. Bevorzugte Clathrate sind die mit β -Cyclodextrin.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird detailliert in EP 2 234 B1 und EP 11 591 B1 beschrieben.

In EP 11 591 B1 werden für Prostacyclinderivate der Formel I folgende pharmakologische Eigenschaften beschrieben:

Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchentromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Therapie

des Schocks, Inhibierung der Magensäuresekretion und Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut; antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blutdruckes, Anwendung an Stelle von Heparin oder Adjuvans bei der Dialyse oder Hämofiltration, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung etc. Außerdem besitzen die neuen Prostaglandinanaloga antiproliferative Eigenschaften.

In EP 86 404 B1 wird die Anwendung von Carbacyclinen zur Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, zur Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas sowie die Kombination mit β -Blockern oder Diuretika beschrieben. Aus WO 86/00 808 A1 = DE 34 27 797 C2 ist die Zytoprotektion der Niere sowie die Eignung der Prostacyclinderivate der Formel I zur Behandlung von zu transplantierenden Organen bekannt. In DE 35 26 362 A1 wird die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Thromboxanantagonisten zur Anwendung bei thrombotischen oder thromboembolischen Krankheitsbildern beschrieben.

Aus DE 35 44 663 A1 ist die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Fibrinolytika zur Verhinderung von Rethrombosen nach einer Thrombose bekannt.

In DE 36 08 088 sind die Clathrate der Carbacyclinderivate der Formel I beschrieben. Aus DE 36 31 169 A1 ist zusätzlich zu den in EP 11 591 B1 beschriebenen Verabreichungsformen die topische Verabreichungsform bekannt.

In DE 41 35 193 C1 ist die Anwendung der oben genannten Verbindungen als Zusatz zur Vermeidung bzw. Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation nach Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder MRI-Kontrastmitteln beschrieben.

Die im Rahmen dieser Erfindung beanspruchte Verwendung der Prostacyclinderivate der Formel I ist in keiner der vorstehenden Offenlegungsschriften oder Patente genannt. Völlig überraschend haben Untersuchungen am Tiermodell gezeigt, daß sich die genannten Verbindungen bei der Verbesserung der Bildgebung durch Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Kontrastmittel erfolgreich verwenden lassen. Der Konzentrationsbereich der den Kontrastmitteln zugesetzten Prostacyclinderivate liegt bevorzugt bei 0,1–100 ng/ml. In diesem Konzentrationsbereich tritt eine Verbesserung der Bildgebung auch bereits ohne Gabe von Kontrastmitteln auf, insbesondere in der MRI-Diagnostik und der Angiographie.

Die Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung ist in keiner Offenlegungsschrift und keinem Patent beschrieben. Die einzige Untersuchung, die in der Literatur berichtet wurde, bezieht sich auf die Veränderung der Diurese nach Gabe von Natriumjodid durch den Zusatz von Harnstoff (A. Roseno, Klin. Wochenschr. 25: 1165–70 [1929]). Diese Arbeit zielte primär auf die raschere Ausscheidung und damit schnellere Entgiftung des im Vergleich zu den heutigen Röntgenkontrastmitteln hochtoxischen Natriumjodids ab.

Es wurde nun gefunden, daß der Zusatz von Harnstoff zu den heutigen Röntgenkontrastmitteln überraschenderweise in der Lage ist, die Bildgebung im Urogramm zu verbessern, obwohl Harnstoff zu einer starken Osmodiurese und damit Verdünnung des ausgeschiedenen Kontrastmittels führt. Das geringer konzentrierte Kontrastmittel im Harn sollte eigentlich eine schlechtere

Abbildungsqualität bewirken. Entsprechend ungünstige Befunde werden nach Zusatz von Mannit zu einem nichtionischen Kontrastmittel erhalten (I. Lovelt et al, in Recent Developments in Nonionic Contrast Media, V. Taenzer, S. Wende: Fortschr. Röntgenstr. Suppl. 128: 105—7 [1989]). Der Konzentrationsbereich des den Kontrastmitteln zugesetzten Harnstoffs liegt bevorzugt bei 10—150 mg/ml. In diesem Konzentrationsbereich tritt eine Verbesserung der Bildgebung ebenfalls bereits ohne Gabe von Kontrastmitteln auf, insbesondere in der MRI-Diagnostik und der Angiographie.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

1. Zusatz von Iloprost zu Ultravist: Darstellung von Gefäßen

Ein Kaninchen von ca. 3 kg Körpergewicht erhielt eine Injektion des nichtionischen niedrig osmolalen Röntgenkontrastmittels Ultravist®-300 (Wirkstoff: Iopromid) in die Arteria carotis communis. Die Dosis betrug 2 ml/kg, die Injektionsgeschwindigkeit lag bei 1—1,5 ml/sec. Unmittelbar danach wurde ein Angiogramm aufgenommen (Abb. 1).

Nach einer Ruhephase wurde die Untersuchung wiederholt, wobei dem Kontrastmittel diesmal 10 ng/ml Iloprost zugesetzt wurde. Das Ergebnis ist in Abb. 2 dargestellt.

Nach einer weiteren Ruhephase wurde die Untersuchung noch einmal durchgeführt. Dieses Mal bestand die Injektion jedoch wieder aus Ultravist®-300 ohne Iloprost-Zusatz.

Ergebnis

Der Zusatz von 10 ng/ml Iloprost zu Ultravist®-300 verbesserte das Angiogramm außerordentlich stark. Eine erneute Injektion von Ultravist®-300 zeigte wieder das ursprüngliche — weniger ausgeprägte — Angiogramm.

2. Zusatz von Iloprost zu Ultravist: Verwendung in der Urographie

Ein Kaninchen von ca. 3 kg Körpergewicht erhielt eine intravenöse Injektion des nichtionischen niedrig osmolalen Röntgenkontrastmittels Ultravist®-370 (Wirkstoff: Iopromid). Die Dosis betrug 2 ml/kg, die Injektionsgeschwindigkeit lag bei 1—1,5 ml/sec. Unmittelbar danach wurde ein Urogramm aufgenommen (Abb. 3).

Nach einer Ruhephase wurde die Untersuchung wiederholt, wobei dem Kontrastmittel diesmal 10 ng/ml Iloprost zugesetzt wurde. Das Ergebnis ist in Abb. 4 dargestellt.

Nach einer weiteren Ruhephase wurde die Untersuchung noch einmal durchgeführt. Dieses Mal bestand die Injektion jedoch wieder aus Ultravist®-370 ohne Iloprost-Zusatz.

Ergebnis

Der Zusatz von 10 ng/ml Iloprost zu Ultravist®-370 verbesserte das Urogramm deutlich.

3. Zusatz von Harnstoff zu Isovist: Verwendung in der Urographie

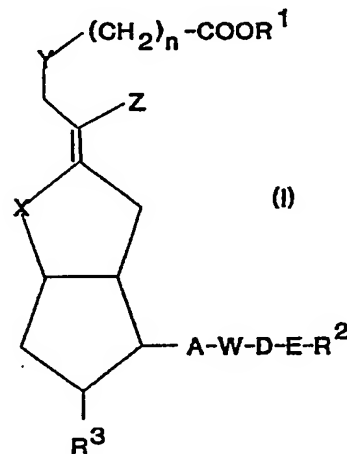
Die Untersuchung wurde als Blockversuch angelegt. Im ersten Block wurden jeweils 3 Tiere mit Isovist®-280 (Wirkstoff Iotrolan) und 3 Tiere mit Isovist®-280 + 52 mg Harnstoff/ml behandelt. Im zweiten Block — 3 Tage später — wurde den Tieren die jeweils andere Formulierung verabreicht.

Ergebnis

Der Zusatz von 52 mg Harnstoff zu je einem ml von Isovist®-280 verbesserte das Urogramm deutlich (Abb. 5 und 6), insbesondere die Nierenkelche werden stärker kontrastiert.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Prostacyclinderivates oder des entsprechenden β -Cyclodextrin-Clathrates zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.
2. Verwendung eines Prostacyclinderivates oder des entsprechenden β -Cyclodextrin-Clathrates zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik in Kombination mit einem Kontrastmittel.
3. Verwendung der Prostacyclinderivate der allgemeinen Formel I



worin

R¹ Wasserstoff oder ein C₁—C₄-Alkylrest,

n = 0 bis 3,

X, Y unabhängig voneinander eine —CH₂—Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z Wasserstoff, Fluor oder CN,

A eine trans —CH=CH— oder eine —C≡C—Gruppe,

W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylgruppe, wobei die Hydroxygruppe α - oder β -ständig sein kann,

D eine geradkettige oder verzweigte C₁—C₅-Alkylengruppe,

E eine —C≡C—Gruppe,

R² eine C₁—C₂-Alkylgruppe,

R³ eine freie oder funktionell abgewandelte Hy-

droxygruppe bedeuten, und falls R¹ Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie deren α , β - oder γ -Cyclodextrin-Clathrate oder Ataprost, Beraprost, Ciprosten, CS 570, FCE 22509, Naxaprosten, RS 93427, SC 399902 oder Taprosten zur Verbesserung der Bildgebung bei der Verwendung von Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear oder MRI-Kontrastmitteln gemäß Anspruch 1 oder 2.

4. Verwendung von Iloprost oder Iloprost-Clathrat gemäß Anspruch 1 oder 2.

5. Verwendung von Cicaprost oder Cicaprost-Clathrat gemäß Anspruch 1 oder 2.

6. Verwendung von Eptaloprost oder Eptaloprost-Clathrat gemäß Anspruch 1 oder 2.

7. Verwendung von 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)]-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diänyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-pentansäure oder dem entsprechenden Clathrat gemäß Anspruch 1 oder 2.

8. Verwendung von 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)]-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nona-diänyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-5-fluoro-3-oxapentansäure oder dem entsprechenden Clathrat gemäß Anspruch 1 oder 2.

9. Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.

10. Verwendung von Harnstoff zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik in Kombination mit einem Kontrastmittel.

11. Verwendung von einem Prostacyclinderivat gemäß Anspruch 1 oder 2 zusammen mit Harnstoff gemäß Anspruch 9 oder 10 zur Verbesserung der Bildgebung in der Röntgen-, Ultraschall-, Nuklear- oder MRI-Diagnostik.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

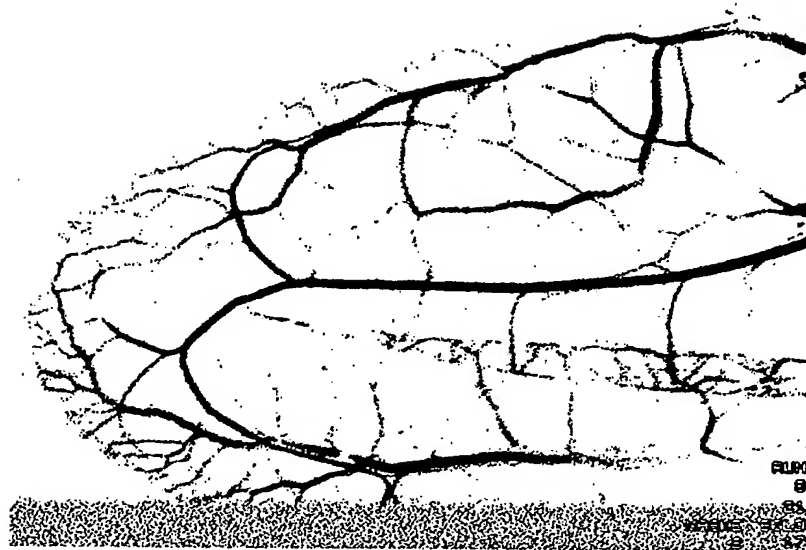
BEST AVAILABLE COPY

Die in der Figur 1 dargestellte Vorrichtung ist eine Vorrichtung zur Erzeugung von Licht, die aus einem Lichtemitter, einem Lichtreflektor und einem Lichtabsorber besteht.

Die in der Figur 2 dargestellte Vorrichtung ist eine Vorrichtung zur Erzeugung von Licht, die aus einem Lichtemitter, einem Lichtreflektor und einem Lichtabsorber besteht.

Die in der Figur 3 dargestellte Vorrichtung ist eine Vorrichtung zur Erzeugung von Licht, die aus einem Lichtemitter, einem Lichtreflektor und einem Lichtabsorber besteht.

Abb. 1



AVAILABLE COPY

Abb. 2

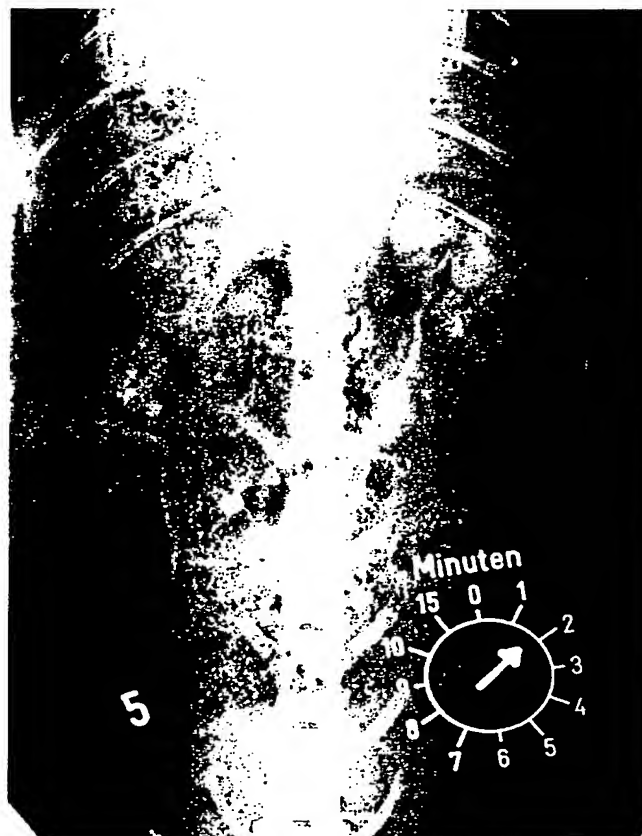


Abb. 3

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY



Abb. 4

BEST AVAILABLE COPY

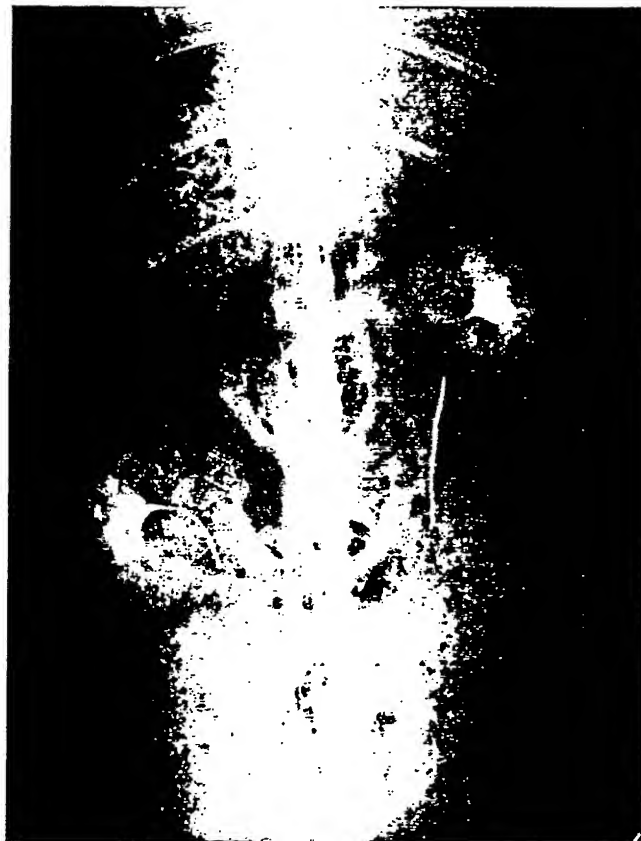


Abb. 5

BEST AVAILABLE COPY



Abb. 6